

氟康唑与伏立康唑治疗严重肺部真菌感染的疗效比较

孙蓓*, 苏延军(天津医科大学附属肿瘤医院/天津市肿瘤防治重点实验室/国家乳腺癌防治重点实验室, 天津 300060)

中图分类号 R519 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2253-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.15

摘要 目的:比较氟康唑与伏立康唑治疗严重肺部真菌感染的疗效和安全性。方法:选取已确诊的严重肺部真菌感染患者100例,随机均分为两组。氟康唑组给予氟康唑注射液200 mg/100 ml静脉滴注,时间>1 h, bid, 共治14 d;伏立康唑组给予注射用伏立康唑200 mg加入100 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,时间>1 h, q12 h, 共治14 d。观察两组患者的疗效和不良反应。结果:氟康唑组有效率为66.0%,伏立康唑组有效率为80.0%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);氟康唑组发热消退率为60.0%,伏立康唑组发热消退率为88.0%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);氟康唑组真菌清除率为66.0%,伏立康唑组真菌清除率为80.0%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对严重肺部真菌感染的治疗,伏立康唑的疗效优于氟康唑,二者安全性相仿。

关键词 氟康唑;伏立康唑;严重肺部真菌感染;疗效;安全性

Comparison of Therapeutic Efficacy of Fluconazole and Voriconazole in the Treatment of Severe Pulmonary Fungal Infection

SUN Bei, SU Yan-jun (The Affiliated Cancer Hospital of Tianjin Medical University/Tianjin Key Lab of Cancer Prevention and Treatment/State Key Lab of Breast Cancer Prevention and Treatment, Tianjin 300060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe and compare the effectiveness and safety of fluconazole and voriconazole in the treatment of severe pulmonary fungal infection. METHODS: 100 patients with severe fungal infections in intensive care unit of our hospital were randomly divided into 2 groups; fluconazole group received intravenous dripping of Fluconazole injection (200 mg/100 ml) twice a day more than 1 h for 14 days; voriconazole group received intravenous dripping of 200 mg Voriconazole for injection added into 100 ml 0.9% Sodium chloride injection every 12 h more than 1 h for 14 days. Therapeutic efficacy and adverse drug reactions were observed in 2 groups. RESULTS: For fluconazole group and voriconazole group, the effective rates were 66.0% and 80.0%, there was statistical significance ($P<0.05$); the rates of fever receding were 60.0% and 88.0%, there was statistical significance ($P<0.05$); removal rates of fungus were 66.0% and 80.0%, there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of voriconazole is superior to fluconazole in the treatment of severe pulmonary fungal infection, but the safeties of them are same to each other.

KEY WORDS Fluconazole; Voriconazole; Severe pulmonary fungal infection; Efficacy; Safety

近年来,深部真菌感染的发病率呈明显上升的趋势,重症监护病房(ICU)深部真菌感染发病率明显高于普通病房,且其日益成为ICU院内感染的重要组成部分^[1]。伏立康唑和氟康唑均可用于全身抗真菌感染的治疗,氟康唑(Fluconazole)对白色念珠菌和新生隐球菌的抗菌活性较好,但对光滑念珠菌及克柔念珠菌基本无抗菌活性;伏立康唑(Voriconazole)对念珠菌属(包括光滑念珠菌及克柔念珠菌)、新生隐球菌、曲霉属、镰刀菌属和荚膜组织胞浆菌等致病真菌均有较好的抗菌活性,是各国指南推荐治疗肺曲霉病的首选药物,但其对接合菌(如毛霉等)无抗菌活性^[2]。本研究选择在我院ICU住院治疗的严重肺部真菌感染患者100例,分别使用氟康唑与伏立康唑治疗,考察两种药物的临床疗效和安全性,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:sunpei003@ sina.com

1.1 一般资料

选取2009年1月—2012年10月在我院ICU住院的患者100例,均确诊为严重肺部真菌感染,随机均分为氟康唑组和伏立康唑组。入选标准:(1)具有免疫缺陷、长期应用激素治疗、癌症化疗或放疗、粒细胞减少、糖尿病、中心静脉插管、胃肠外营养、使用广谱抗菌药物、机械通气、血液透析等危险因素中的一种或多种;(2)发热,体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$,且与药物或血液制品无关,经广谱抗菌药物治疗3~7 d无效;(3)痰、血培养阴性,但 β -(1,3)-D-葡聚糖试验显示阳性;(4)年龄 ≥ 18 岁,男女不限。排除标准:(1)对研究药物有严重的过敏反应;(2)严重的肝功能损害,胆红素 $>$ 正常上限3倍,丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶 $>$ 正常上限5倍;(3)肾功能严重受损。此临床试验经医院伦理委员会批准,且患者(或家属)已签署知情同意书。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1(APACHE II:急性生理功能和慢性健康状况评分系统II,用于评定各类危重患者尤其是ICU

患者病情严重程度及预测预后)。

表1 两组患者一般资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups(case)

临床特征	氟康唑组(n=50)	伏立康唑组(n=50)
男性/女性	26/24	25/25
年龄		
≤17岁	0	0
18~39岁	5	16
40~64岁	35	25
≥65岁	10	9
原患疾病		
肺部疾病	25	26
感染性休克	15	10
脑梗死后遗症	8	10
恶性肿瘤	2	4
APACHE II评分	18~28(22±3.63)	16~24(20±3.72)

1.2 治疗方法

氟康唑组给予氟康唑注射液(辉瑞制药有限公司,规格:200 mg/100 ml)静脉滴注,时间>1 h,bid,共治疗14 d;伏立康唑组给予注射用伏立康唑(辉瑞制药有限公司)200 mg加入100 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,时间>1 h,q12 h,共治疗14 d。

1.3 观察指标

比较两组治疗后退热时间、发热消退情况、存活率及真菌清除情况,观察并记录治疗前、后症状与体征变化及不良反应情况。治疗前后送痰、血、尿等进行真菌培养和涂片检查;进行血、尿常规检查,肝、肾功能检查,血气分析及X线胸片检查。

1.4 疗效判定标准

参照卫生部颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》,疗效按痊愈、显效、进步、无效4级评定^[3]。痊愈:体温恢复正常,呼吸道症状明显改善,肺部体征消失或不明显,胸片或胸部CT示肺部大片阴影基本消散(允许留有少量小片状阴影或肺纹理增粗),痰真菌培养连续3次(每天1次)以上阴性,患者一般状况明显改善;显效:体温较前降低,呼吸道症状较前改善,肺部湿啰音减轻或消失,胸片或胸部CT示肺部阴影消散>50%,痰真菌培养至少1次以上阴性,且菌群数量明显减少,患者一般状况较前改善;进步:真菌感染的症状及体征部分消失或得到改善;无效:体温无明显降低,呼吸道症状改善不明显,肺部体征无明显改善,胸片或胸部CT示肺部病变无明显吸收甚至扩大,患者一般状况无改善。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%。细菌学评价按病原菌清除、部分清除、替换、再感染标准评定,以病原菌清除例数计算真菌清除率。

1.5 药物安全性评价标准

不良反应按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关及无关5级标准判断,前三者视为试验药物的不良反应,计算不良反应发生率。

1.6 统计学方法

采用SPSS 8.0统计学软件进行统计分析。计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料比较采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,两组患者总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),伏立康唑组显著优于氟康唑组,详见表2。

表2 两组患者疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups(case)

组别	n	痊愈	显效	进步	无效	有效率, %
氟康唑组	50	13	20	10	7	66.0
伏立康唑组	50	18	22	5	5	80.0

2.2 两组患者平均退热时间、发热消退例数和存活率比较

治疗后,两组患者发热消退例数比较差异有统计学意义($P<0.05$),伏立康唑组优于氟康唑组;但两组平均退热时间和存活率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者平均退热时间、发热消退例数和存活率比较

Tab 3 Comparison of average defervescence time, fever receding and survival rate between 2 groups

组别	n	平均退热时间/d	发热消退例数,例(%)	存活率, %
氟康唑组	50	10	30(60.0)	94.0
伏立康唑组	50	7	44(88.0)	96.0

2.3 两组患者真菌清除率比较

治疗后,两组患者真菌清除率比较差异有统计学意义($P<0.05$),伏立康唑组显著优于氟康唑组,详见表4。

表4 两组患者真菌清除率比较

Tab 4 Comparison of fungal clearance rates between 2 groups

真菌种类	真菌感染清除例数	
	氟康唑组	伏立康唑组
酵母菌	33	35
季可蒙念珠菌	0	2
光滑念珠菌	0	3
克柔念珠菌	0	0
真菌清除率, %	66.0	80.0

2.4 两组患者不良反应比较

治疗后,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),伏立康唑组与氟康唑组相似,详见表5。

表5 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between 2 groups [case(%)]

不良反应	氟康唑组(n=50)	伏立康唑组(n=50)
低血钾	5(10.0)	5(10.0)
肝酶升高	8(16.0)	3(6.0)
胆红素升高	5(10.0)	8(16.0)
胃肠反应	10(20.0)	5(10.0)
心脏异常	2(4.0)	5(10.0)
肾毒性	0(0)	2(4.0)
总不良反应发生率, %	60.0	56.0

3 讨论

真菌感染在临床日益多见,已引起人们的重视。肺部真菌感染是临床常见的机会性感染,位列所有深部真菌感染之首,特别是近年来随着激素和广谱抗菌药物的广泛应用,其发病率日益增加。而新型高效广谱抗真菌药物的出现为临床抗真菌治疗提供了新的选择^[4]。

氟康唑是治疗白色念珠菌感染的常用药物,但近年来非白色念珠菌感染日趋增加,不少非白色念珠菌(如光滑念珠菌、克柔念珠菌等)对氟康唑耐药^[5]。伏立康唑是一种广谱的

苯甲酸雌二醇软膏联合盐酸氟西汀治疗女性更年期综合征的临床观察

李璐*(宁波市鄞州人民医院,浙江宁波 315000)

中图分类号 R588.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2255-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.16

摘要 目的:观察苯甲酸雌二醇软膏联合盐酸氟西汀治疗女性更年期综合征的疗效和安全性。方法:将62例女性更年期综合征患者随机均分为试验组与对照组。试验组患者应用苯甲酸雌二醇软膏联合盐酸氟西汀治疗,对照组患者常规口服戊酸雌二醇片治疗,观察、比较两组患者的疗效及安全性。结果:治疗2个月后,两组患者Kupperman 11项评分均较治疗前显著下降($P < 0.05$),下降幅度组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);在治疗1、2个月时间点上,试验组患者汉密尔顿抑郁评分较治疗前显著下降,且下降幅度大于对照组($P < 0.05$)。治疗过程中,试验组患者不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。结论:苯甲酸雌二醇软膏联合盐酸氟西汀治疗女性更年期综合征疗效较好,且不良反应发生率较低。

关键词 苯甲酸雌二醇;盐酸氟西汀;戊酸雌二醇;女性;更年期综合征

Clinical Observation of Estradiol Benzoate Ointment Combined with Fluoxetine Hydrochloride in the Treatment of Female Menopausal Syndrome

LI Lu(Ningbo Yinzhou People's Hospital, Zhejiang Ningbo 315000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of Estradiol benzoate ointment combined with fluoxetine hydrochloride in the treatment of female menopausal syndrome. METHODS: 62 female patients suffering from menopausal syndrome, from Mar. 2011 to May 2012, were divided into the experimental group and the control group. The experimental group received the treatment of Estradiol benzoate ointment combined with fluoxetine hydrochloride while the control group received conventional oral Estradiolvalerate tablet. Clinical efficacies and safeties of 2 groups were observed and compared. RESULTS: After 2 months of treatment, the 11 items of Kupperman scores in 2 groups decreased significantly ($P < 0.05$), but the decline degree showed no significant difference between 2 groups ($P > 0.05$). Hamilton depression rating of experimental group decreased significantly and its decline degree was larger than that of control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse drug reaction in experimental group was lower than in control group ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Estradiol benzoate ointment combined with fluoxetine hydrochloride can alleviate menopausal syndrome and treat depression effectively. In addition, it has fewer side effects.

KEY WORDS Estradiol benzoate; Fluoxetine hydrochloride; Estradiolvalerate; Female; Menopausal syndrome

三唑类抗真菌药,其化学结构与氟康唑类似,即用氟嘧啶基取代氟康唑的三唑环部分,并增加了一个 α 甲基。其作用机制是抑制真菌中由细胞色素 P₄₅₀介导的 14 α -甾醇去甲基化,从而抑制麦角甾醇的生物合成。体外试验^[6]表明,伏立康唑具有广谱抗真菌作用,主要用来治疗侵袭性曲霉病、对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染等。

随着伏立康唑临床应用的增多,临床发现其可能致低血钾、肝功能异常、肾功能障碍等不良反应,这可能与给药剂量、用药时间或个体差异等有关。因此,临床用药时应密切关注患者病情,一旦出现不良反应应及时停药并进行相应的处理,以保障患者用药安全^[7]。

本研究结果显示,氟康唑组有效率为66.0%,伏立康唑组有效率为80.0%;氟康唑组发热消退率为60.0%,伏立康唑组发热消退率为88.0%;氟康唑组真菌清除率为66.0%,伏立康唑组真菌清除率为80.0%,伏立康唑组均显著优于氟康唑组。氟康唑组不良反应发生率为60.0%,伏立康唑组不良反应发生率为56.0%,两组接近。表明伏立康唑治疗ICU严重肺部真菌感染的有效性优于氟康唑,安全性相仿。但是,伏立康唑在治疗中所需费用较氟康唑高,患者可根据经济承受能力选用。

参考文献

- [1] 孙迎娟,王洪梅,黄伟丽.重症监护病房患者深部真菌感染现状分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(11):1544.
- [2] 叶光明,陈云红,王伟新,等.抗真菌药物的研究进展[J].中国药师,2008,11(2):173.
- [3] 中华内科杂志编辑委员会.侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则:草案[J].中华内科杂志,2006,45(8):697.
- [4] 梁芳,赵会颖,赵旭兰.伏立康唑治疗老年肺部真菌感染分析[J].河北医药,2011,33(16):2451.
- [5] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(2):161.
- [6] 杨勇刚.伏立康唑单药及联合两性霉素B吸入治疗肺曲霉病15例的临床疗效观察[J].中国现代医生,2011,49(9):140.
- [7] 朱萍,蒋正立.伏立康唑的不良反应综述[J].中国药业,2011,20(23):95.

*副主任医师,本科。研究方向:妇产科。电话:0574-87135353

(收稿日期:2013-03-27 修回日期:2013-05-02)